



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Pediatria

Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria

Ano Lectivo 2015/2016

Síndrome de *Prader-Willi*

Caso Clínico

Trabalho Final do Mestrado Integrado em
Medicina

Discente: José Manuel Pereira de Sousa

Orientadora: Dr^a Margarida Abrantes

Professora Responsável: Prof. Doutora Maria do Céu Machado

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução	4
Caso Clínico.....	5
Discussão	8
Agradecimentos	14
Referências.....	15

Resumo

A síndrome de Prader-Willi é uma doença de etiologia genética, complexa e multissistémica, causada pela ausência de expressão dos genes localizados na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 de origem paterna. Entre as várias manifestações clínicas desta síndrome, destacam-se a hipotonia, hiperfagia, obesidade, défice de hormona de crescimento. Esta é uma doença rara, com prevalência de 1/10.000 - 1/30.000. Normalmente é diagnosticada na infância e apresenta repercussões clínicas para toda a vida.

O diagnóstico é inicialmente presumido pela apresentação das várias manifestações clínicas, sendo a sua confirmação possível apenas com recurso a testes genéticos.

A terapêutica incluiu prevenção da obesidade, administração de hormona de crescimento e implica um seguimento multidisciplinar.

Nesta tese é descrito um caso clínico de Síndrome de Prader-Willi diagnosticado no Hospital de Santa Maria.

Abstract

Prader-Willi syndrome is a multisystemic and complex genetic disorder caused by the lack of expression of genes on the paternally inherited chromosome 15q11.2-q13 region. Among the clinical presentation of this syndrome, the hypotonia, hyperfagia, obesity, and the insufficiency of growth hormone, should be highlighted. This is a rare syndrome, with a prevalence of 1/10.000 – 1/30.000. Usually, it is diagnosed during childhood and presents clinical repercussion throughout life.

The diagnosis is initially suggested by the clinical presentation, but it is only confirmed when a specific genetic test is performed.

The treatment includes an approach towards preventing obesity, growth hormone therapy and a multidisciplinary follow up.

In this thesis I describe a clinical case of Prader-Willi Syndrome diagnosed at Santa Maria Hospital.

Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença de etiologia genética, complexa e multissistémica causada por um de três mecanismos genéticos, que resultam na ausência de expressão de genes que sofrem *imprinting*, localizados na região 15q11.2-q13 no cromossoma 15 de origem paterna ⁴. Os mecanismos moleculares subjacentes são, por ordem de frequência: deleção da região 15q11.2-q13 paterna (ocorre em 65-75% dos casos), dissomia uniparental (UDP) materna (20-30% dos casos) e defeitos de *imprinting* (1-3%) ⁹. A SPW tem um fenótipo característico, onde se inclui, como manifestações *major*, marcada hipotonia neonatal com dificuldade de sucção, hiperfagia precoce, desenvolvimento futuro de obesidade mórbida, baixa estatura por insuficiência de hormona de crescimento (HC), hipogonadismo, atraso na aprendizagem e alterações do comportamento ^{1, 2, 5}. Esta síndrome tem uma prevalência de 1/10.000 - 1/30.000, sendo causa sindrômica mais frequentemente de obesidade, associada a elevado risco de vida ⁹.

O diagnóstico definitivo da SPW é feito através do estudo de metilação da região crítica (PWCR) da Síndrome de Prader-Willi ¹, que demonstra um padrão anormal de metilação com presença apenas de um padrão de *imprinting* materno (*maternal-only imprinting*), mas a suspeição e análise das várias manifestações clínicas continuam a ser fundamentais para a selecção de casos a serem submetidos a testes genéticos. No período neonatal pode haver dificuldade no diagnóstico clínico, já que as principais características são comuns a outras patologias, sobretudo quando se associa a prematuridade e a asfixia ¹².

Relativamente ao tratamento, este é feito com recurso ao controlo das comorbilidades causadas pela síndrome, através de administração de HC, dieta especializada e adequada, intervenção precoce incluindo terapia da fala e terapia ocupacional ¹. A obesidade e suas complicações são as principais causas de morbilidade e mortalidade na SPW ⁹.

Nesta tese apresento um caso clínico demonstrativo desta síndrome, diagnosticado no Hospital de Santa Maria, bem como uma revisão teórica relativa à patologia em questão.

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana, nascido no Hospital de Santa Maria – CHLN e admitido na UCIN por prematuridade (33 semanas e 3 dias de gestação) e baixo peso ao nascer (1780g).

Mãe de 32 anos de idade, G1 P1, grupo sanguíneo A Rh⁺, com antecedentes pessoais de doença displásica da anca, corrigida cirurgicamente, ficando sem sequelas. Nega hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxifílicos. Pai de 31 anos, aparentemente saudável e sem antecedentes pessoais relevantes. Também sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxifílicos. Sem história de consanguinidade.

Gravidez planeada e desejada, vigiada regularmente, com serologias trimestrais seriadas negativas, excepto imunidade para rubéola e toxoplasmose. Fez três ecografias pré-natais normais. No 1º trimestre de gravidez, a mãe foi submetida ao rastreio bioquímico pré-natal, que foi positivo, tendo realizado posteriormente amniocentese, que documentou cariótipo fetal normal (46XY). Sem outras intercorrências até às 33 semanas, altura em que se detectaram alterações da fluxometria por *ecodoppler*, que motivaram a interrupção da gravidez, após indução da maturação pulmonar.

Parto distócico, cesariana com apresentação pélvica, com Índice de Apgar 8 ao 1º minuto e 9 ao 5º minuto. Peso ao nascer de 1780g, comprimento de 44cm e perímetro cefálico de 31cm.

À admissão na UCIN apresentava boa vitalidade, sinais vitais estáveis, com fácies triangular e discreto retrognatismo, marcada hipotonia do tronco e membros superiores (Figura. 1), sem assimetrias, reflexos primitivos presentes, com tempo de reacção prolongado, que posteriormente motivou pedido de observação pela Neuropediatria e Genética Médica. A auscultação cardíaca, auscultação

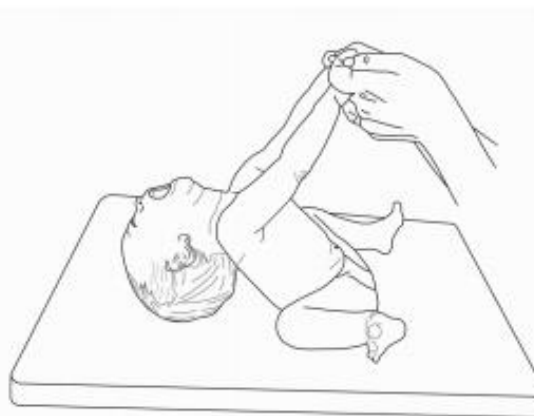


Figura 1 – Ilustração de recém-nascido hipotónico²

pulmonar e a observação abdominal eram normais. As bolsas escrotais estavam vazias.

Das várias intercorrências ao longo do internamento, destaco a nível respiratório, necessidade de nCPAP de D1 até D6, O₂ suplementar até D16 e ar ambiente até a data da alta (D63). A nível infeccioso, apresentou quadro compatível com onfalite em D9, com isolamento de *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) em cultura de exsudado e hemocultura negativa, tendo cumprido terapêutica antibiótica com flucloxacilina até D18. A nível renal sem alterações na função de órgão e diurese. Destaca-se uraco patente (calibre de 3.5mm e diâmetro transversal de 4.5mm), tendo sido referenciado para seguimento posterior em consulta de urologia pediátrica. Sem outras alterações do trato geniturinário detectadas em ecografia.

Iniciou alimentação entérica em D1, tendo adquirido autonomia alimentar em D61 (41 semanas de idade corrigida). Realizou rastreio metabólico em D4, sem alterações.

Foi observado pela neuropediatria que referiu hipotonia axial, fâcies miopático, retrognatismo, reflexos difíceis de obter, mas presentes e diminuição da força muscular, tendo sugerido os seguintes exames: CK 53-83u/L (normal), aldolase 11.5U/L, doseamento ácidos gordos de cadeia muito longa (normais), transaminases (normais), potencial redox (normal) e electromiografia em D32 cujo resultado revelou aspectos miopáticos sugestivos de distrofia muscular: “escassa fibrilação e potenciais lentos de desnervação em repouso”, tendo sido proposto para programa de estimulação precoce, que cumpriu. As ecografias transfontanelares seriadas em D4, D33 e D45 foram normais. Fez também ressonância magnética crânio encefálica que foi normal.

Observação pela genética durante o internamento, que colheu sangue para estudo de ADN, com indicação de reavaliação aos 4 meses de idade.

Durante o internamento realizou ecocardiograma que foi normal.

Alta em D63, pesando 3425g, medindo 51cm, e com 37.5cm de perímetro cefálico. Cumpriu vacinação no internamento, incluindo a profilaxia de infecção por vírus sincicial respiratório. Ficou referenciado à consulta de Neonatologia, Neuropediatria, Genética, Medicina Física e Reabilitação.

Após a alta, apresentou peso e comprimento a evoluírem no P<5 e perímetro cefálico no P50. A nível do desenvolvimento psicomotor, avaliado em consulta de medicina física e reabilitação, apresentava um atraso importante, que progrediu favoravelmente ao longo das várias consultas, evidenciando-se, no entanto, que não atingia as etapas propostas para cada idade. Aos 7 meses de vida, na avaliação em consulta de Genética, foi descrito estreitamento bitemporal, olhos amendoados, boca triangular, com cantos descaídos e hipotonia axial, tendo sido pedido o estudo de metilação da região PW/AS, que posteriormente confirmou o diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi. O resultado do exame de FISH para a região 15q11.2-q13 mostrou deleção intersticial do cromossoma 15. Foi então referenciado às consultas de endocrinologia pediátricas e de dietética e nutrição.

Era previamente seguido em consulta de neuropediatria devido à marcada hipotonia, tendo tido alta após o diagnóstico de SPW.

Foi observado pela consulta de ORL e patologia do sono por apresentar roncopatia, tendo feito estudo do sono, sem registo de apneias. Na segunda consulta de patologia do sono, a roncopatia tinha melhorado.

Foi seguido em consulta de cirurgia pediátrica por criptorquidia bilateral, tendo feito orquidopexia aos 21 meses, sem intercorrências.

Actualmente tem 23 meses de vida, é acompanhado em consulta de endocrinologia, desenvolvimento, patologia do sono, otorrinolaringologia, dietética e nutrição e medicina física e reabilitação, cumprindo as recomendações e programa de intervenção precoce que incluiu terapia da fala e ocupacional, hidroterapia, apresentando melhorias ao nível do desenvolvimento psico-motor e sem atraso do desenvolvimento estatura-ponderal. Foi entretanto observado em oftalmologia e apresenta hipermetropia e estrabismo corrigidos. Verificou-se desaparecimento da roncopatia com o crescimento não havendo contra-indicação para terapêutica com hormona do crescimento (HC), que iniciou em 2016.

Discussão

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma **doença genética** com repercussão a nível de vários sistemas orgânicos, causada pela ausência de expressão de um conjunto de genes, localizados no cromossoma 15q11.2-q13 de origem paterna^{1, 2, 3, 5}. Trata-se de uma patologia rara, com uma prevalência de 1/10.000 – 1/30.000 recém-nascidos⁹.

No cromossoma 15q11.2-q13, os genes aí localizados podem ser divididos em quatro regiões, por 3 *breakpoints* (BP1, BP2 e BP3), relacionados com os locais onde mais comumente ocorrem deleções nesta região do cromossoma 15 (Figura. 2)⁹. Entre BP1 e BP2 localizam-se os genes GCP5, CYFIP1, NIPA1 e NIPA2, sendo que estes genes não sofreram processo de *imprinting*. Os genes localizados entre BP2 e BP3, na sua porção mais proximal sofreram *imprinting*, sendo expressos apenas no cromossoma de origem paterna, incluindo MKRN3, MAGEL2, NDN e SNURF-SNRPN. Na região localizada distalmente a BP3 encontramos genes que não sofreram processos de *imprinting*, mas evidenciam *paternal biased expression*, como o GABRB3⁹.

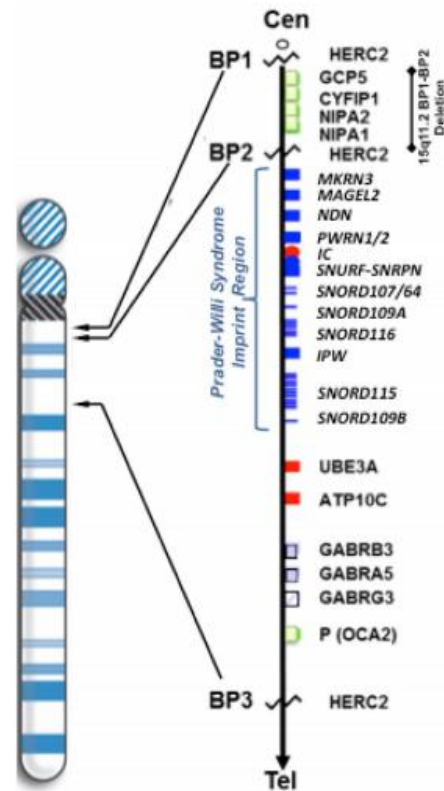


Figura 2 – Esquema do cromossoma 15, com as localizações dos BP1, BP2 e BP3, bem como os genes da região da SPW⁹.

A ausência de expressão dos genes da região 15q11.2-q13 no cromossoma de origem paterna, que resulta em SPW, é causada por um de três mecanismos genéticos, sendo que, a deleção de aproximadamente 6Mb dessa região do genoma no cromossoma de origem paterna, é o mais frequente, ocorrendo em cerca de 70% dos casos^{2, 7}. Em aproximadamente 29% dos casos, ocorre dissomia uniparental materna, devido a um erro na meiose^{7, 9}, fazendo com que, um ócito com dois cromossomas 15 seja fecundado por um espermatozóide normal, dando origem a uma trissomia 15. Se ocorrer um *trisomy 15-rescue event*, e se um dos três cromossomas 15 for eliminado, o feto terá viabilidade. No caso de o cromossoma eliminado ser o paterno, o feto sobreviverá com

dois cromossomas maternos, dando origem à dissomia uniparental materna e consequentemente à SPW⁹. Nos restantes 1%, dá-se um erro de *imprinting*^{3, 6, 7, 9}. No RN do caso clínico, ocorreu o mecanismo mais frequente: a deleção da região 15q11.2-q13 no cromossoma de origem paterna.

A SPW foi a primeira doença humana a ser reconhecida como tendo origem num mecanismo de *imprinting* genético¹. O *imprinting* é um fenómeno epigenético em que os genes, consoante a sua origem for paterna ou materna, vão ter a sua expressão e actividade controlada, sem que haja alteração da estrutura ou sequência de ADN⁹. O controlo da expressão génica é feito através da metilação do ADN, geralmente em regiões CpG, sendo estas regiões constituídas por uma base citosina, seguida de uma guanina. Nas células somáticas normais, a região materna SPW está metilada, havendo apenas expressão de genes paternos. Num ciclo de *imprinting* normal, as células germinativas primordiais deixam de ter metilação no genoma. Um complexo proteico, contendo proteínas específicas da linhagem oocitária associa-se à região SPW durante a oogénese. Após a fecundação, esse complexo proteico leva à metilação da região CpG, do cromossoma materno, deixando o paterno activo. Os erros de *imprinting* que podem dar origem à SPW incluem a falha de eliminação da metilação genética da linha germinativa paterna, a não metilação após a oogénese e fecundação ou falha em manter a metilação após a fecundação⁷.

Inicialmente, a suspeita diagnóstica da SPW foi feita através dos achados clínicos, que foram avaliados multidisciplinarmente. As **manifestações** *major* da SPW evidenciadas no recém-nascido incluíram a hipotonia, sucção fraca, má progressão estatura-ponderal (P<5 até aos 15 meses), atraso do desenvolvimento cognitivo, alterações morfológicas e do foro endocrinológico, onde se incluem o hipogonadismo e insuficiência de hormona do crescimento. Mais tarde, outras manifestações possíveis incluem obesidade associada hiperfagia precoce, hipotiroidismo e alterações psiquiátricas^{1, 2}.

A **hipotonia**, que é de origem central¹, inicia-se antes do nascimento, sendo manifestada por diminuição dos movimentos fetais, apresentação pélvica aquando do parto e necessidade de parto instrumental ou cesariana^{1, 11, 12}. Este recém-nascido tinha apresentação pélvica, que pode resultar da diminuição dos movimentos fetais. Associado à hipotonia, recém-nascidos (RN) com SPW apresentam choro pouco

vigoroso, fracos reflexos primitivos, reflexos osteotendinosos diminuídos, problemas respiratórios e ainda dificuldade em alimentar-se, com pouco ganho ponderal ^{1, 2, 11} tendo estas características também sido evidenciadas no caso clínico apresentado. Ao longo do tempo, com o crescimento da criança, há uma diminuição da hipotonia ¹².

Nos lactentes com SPW, as **etapas de desenvolvimento motor e cognitivo** são atingidas aproximadamente duas vezes mais tarde do que nos lactentes normais, incluindo a capacidade de se sentar e de andar, sendo alcançadas, respectivamente, aos 12 e 24 meses ². Além disso, a maioria irá ter um QI médio de 60-70, apresentando, por isso, um atraso desenvolvimento cognitivo ^{2, 6}. Esta criança apresenta também um atraso do desenvolvimento motor e cognitivo como descrito nesta síndrome. No início da infância, entre 70-90% das crianças com SPW, apresentam um padrão comportamental característico ¹, com teimosia, birras, comportamentos controladores, manipuladores, compulsivos e ainda má adaptação a alterações nas rotinas diárias ^{2, 6}.

Anatomicamente, crianças com SPW, como no caso clínico descrito, apresentam dismorfias características, incluindo, diminuição do diâmetro bifrontal, olhos amendoados, base do nariz estreita, lábio superior fino e cantos da boca descaídos (Figura. 3) ². Incluem-se ainda outras características como mãos e pés pequenos, estrabismo, escoliose e doença displásica da anca ^{1, 9}.



Figura 3 – Características faciais associadas a SPW².

O **hipogonadismo** congénito ocorre devido à insuficiente secreção das hormonas hipofisárias LH e FSH e de esteróides sexuais ⁹. Na SPW o hipogonadismo também é uma característica patente, sendo evidenciado à nascença hipoplasia do clitóris e pequenos lábios no sexo feminino, micropénis com escroto hipoplásico no sexo masculino ⁹. Entre 80% a 90% dos recém-nascidos do sexo masculino apresentam criptorquia uni ou bilateral ⁹, tal como aconteceu com o RN do caso clínico, que foi submetido a orquidopexia aos 21 meses de idade.

Na SPW, baixa estatura é uma das características anatómicas principais, por **baixa concentração de hormona do crescimento**. Em pacientes adultos, a quem não tenha sido administrada hormona do crescimento, a altura média no sexo masculino será de 155 cm e no feminino 148 cm ¹. Crianças com SPW têm baixa estatura, alterações de peso e composição corporal, com maior percentagem de massa gorda em relação à magra, acompanhada de baixos níveis séricos de HC e de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1)⁹. No que diz respeito aos **hábitos alimentares**, estes são complexos e multifactoriais, pensando-se estarem associados a alterações no circuito hipotalâmico ou nos sinais de saciedade periféricos ¹². Entre os 3 e os 10 anos de idade, as crianças com SPW, desenvolvem uma obsessão pela comida, apresentando níveis muito elevados de grelina (hormona orexigénica), associadas a hiperfagia, aumentando, por isso, a probabilidade de desenvolvimento de obesidade.

O **diagnóstico** da SPW é efectuado através de testes genéticos ², mas, a suspeição clínica continua a ser fundamental na selecção de casos a serem submetidos a esses mesmos testes. O teste denominado MS-MLPA inclui análises da metilação de regiões do ADN, sendo considerado o *gold standard* no diagnóstico de SPW em 99% dos casos ^{9, 13}. Este teste permite identificar a ausência do padrão de metilação paterno usando uma análise de metilação, independentemente do mecanismo molecular subjacente: deleção, dissomia uniparental ou defeitos de *imprinting* ¹³. Após o estudo de metilação no RN confirmar o diagnóstico de SPW, foi realizado FISH do locus 15q11.2-q13, que constatou a presença de apenas um sinal de hibridação, para esta região, confirmando-se uma deleção da região referida como sendo o mecanismo subjacente à alteração do padrão de metilação.

Segundo um estudo publicado em 2007, levado a cabo por M. Tauber *et al.*, foram identificadas 64 mortes de crianças com SPW, durante um período de 27 anos (1980 e 2007), sendo a **causa de morte** mais comum, tanto em crianças tratadas com HC como nas não tratadas com HC, a relacionada com infecções ou insuficiência respiratórias ⁸. Noutro estudo, por Einfeld *et al.* constatou-se que, morte súbita, associada a problemas na regulação da temperatura corporal, também era causa de morte em crianças ¹⁴. Na população adulta, a mortalidade está mais associada com a obesidade e suas complicações, como doença cardiovascular, síndrome da apneia obstrutiva do sono, diabetes *mellitus* e ainda hipertensão arterial ¹⁴.

O **tratamento** médico inicial na SPW consiste no controlo: da hipotonia, encorajando a actividade física; da progressão ponderal deficitária, sendo que para isso devem ser estabelecidos horários de refeições, já que estes lactentes raramente acordam para comer ¹. Além disso, a vigilância do hipogonadismo, obesidade, possível escoliose e das alterações comportamentais também é importante ². No que diz respeito à nutrição, esta pode ser dividida em dois estadios: o primeiro, em que há diminuição da ingesta secundária à presença de hipotonia, e o segundo, em que há hiperfagia com progressão para obesidade ¹³. No estadio um, o RN pode necessitar de ser alimentado por sonda orogástrica, sendo o tipo de leite igual ao dos outros RN ¹³. Relativamente ao estadio dois, em que a hiperfagia pode provocar problemas graves de obesidade, é necessário ser estabelecido um processo comportamental adequado, com vista a reduzir a exposição e acesso de comida à criança, e a promover rotinas diárias que ajudem a manter o peso controlado ¹³. No adulto, o consumo calórico deverá ser inferior a 1000-1200kcal, ¹³.

O tratamento *standard* da SPW é feito com HC, sendo que a sua introdução precoce permite muitos benefícios, incluindo melhoria do padrão de crescimento, da aparência física, da função muscular e do neurodesenvolvimento da criança ^{2, 4}. A introdução da terapêutica com HC deve ser iniciada pelos 6 meses de idade, de preferência antes dos 2 anos, para ser mais eficaz, actuando antes que a hiperfagia e consequente obesidade surjam ^{10, 11}. O início desta terapêutica deverá ser posterior a uma avaliação da função respiratória, bem como da anatomia da orofaringe, já que é referido que, no início do tratamento, há aumento das dimensões das amígdalas e adenóides ¹¹. Além disso, há registos de alterações da função respiratória durante a terapêutica com GH¹¹. Por estas razões, o RN deste caso clínico foi observado, por parte da especialidade de ORL e pela pneumologia pediátrica. Depois de iniciar a terapêutica, a criança deverá ser seguida regularmente em endocrinologia ¹⁰.

O **seguimento** na SPW é complexo e requer a articulação de várias especialidades, variando com o grupo etário. Uma das principais complicações futuras da SPW, na qual devemos focar a nossa atenção é a obesidade ¹³. A obesidade e suas consequências são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nos adultos com SPW ¹. Na tabela 1 sintetiza-se um protocolo de seguimento destes doentes:

Tabela 1 – Protocolo de seguimento, em diferentes idades, de doentes com Síndrome de Prader-Willi¹³

	Do nascimento até aos 3 anos	Dos 3 aos 10 anos	Dos 10 aos 18 anos	Adultos
Avaliação axiológica	3-4 meses	6 meses	6-12 meses	-
Avaliação nutricional	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses
Análises sanguíneas (PTGO, HbA1c, Colesterol total e HDL, Triglicéidos, Uricemia, TSH, fT4, IGF1)	6 meses	6-12 meses	6-12 meses	1 ano
Avaliação do desenvolvimento pubertário (LH, FSH, estradiol (sexo feminino), testosterona, GnRH)	-	-	De acordo com a avaliação clínica	-
Idade óssea (Radiografia da mão esquerda)	-	Se tratamento com HC: 1 ano	De acordo com a avaliação clínica	-
Avaliação da idade óssea (Sangue para doseagem de Ca, P e Mg, PTH e D3)	-	1-2 anos	1-2 anos	1-2 anos
Polissonografia	Sem tratamento com HC: 1 ano Com tratamento com HC: 3-6 meses	1 ano	1 anos	Em caso de intercorrências
Avaliação ORL com fibroscopia	Sem tratamento com HC: 6-12 meses Sem tratamento com HC: 3-6 meses	Em caso de intercorrências	Em caso de intercorrências	-
Avaliação ortopédica	1 ano (considerar a necessidade de Radiografia da coluna)	6 meses (considerar a necessidade de radiografia da coluna)	6 meses (considerar a necessidade de radiografia da coluna)	Em caso de intercorrências
Avaliação dentária	Anual a partir dos 2 anos	6 meses	6 meses	Em caso de intercorrências
Ecocardiografia e avaliação cardiológica	-	-	-	2 anos
Avaliação neuropsiquiátrica e psiquiátrica	3 meses	1 ano	1 ano	1-2 anos

Como **conclusão**, pode-se inferir que a SPW é uma doença rara e que envolve múltiplos sistemas. Esta patologia deve ser considerada, aquando da observação de um RN hipotónico, sendo que o diagnóstico precoce é fundamental. O diagnóstico, a terapêutica e o seguimento destas crianças requer uma equipa multidisciplinar, composta por neonatologistas, pediatrias, endocrinologistas, geneticistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e fisioterapeutas. Através da articulação de conhecimentos destes especialistas é possível prevenir complicações e prolongar a esperança de vida de pessoas do SPW.

Agradecimentos

À Dr^a Margarida Abrantes, por ser minha orientadora e por todo o esforço, trabalho e disponibilidade que teve aquando da realização desta tese.

À minha família, especialmente aos meus pais, pelo apoio, compreensão e ajuda nos momentos mais difíceis.

Aos colegas de faculdade, que tiveram sempre presentes, com animação e amizade no decorrer desta etapa.

Finalmente, ao Paulo Ribeiro, pela paciência e auxílio que me deu nestes últimos tempos de escrita da tese.

Referências

1. Cassidy S, Driscoll D. Prader-Willi Syndrome. *Euro J Human Genet* 2008;1-11
2. Jin D. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome. *Korean J Pediatr* 2011; 54(2):55-63
3. Butler MG, Fischer W, Kibiryeve N, Bittel DC. Array comparative genomic hybridization (Acgh) analysis in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A:854-60.
4. Lo S, Festen D, Wijngaarden R, Collin P, Hokken-Koelega A. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect and Developmental Disabilities* 2015; Vol.120 No.4:315-27
5. Camprubí C, Coll MD, Villatoro S, Gabau E, Kamli A, Martinez MJ, Poyatos D, Guitart M. Imprinting center analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients with typical and atypical phenotypes. *European Journal of Medical Genetics* 2007; 50:11-20
6. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Profiles correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi Syndrome. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1125-30.
7. Horsthemke B, Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A:2041-52
8. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Gent Part A.* 2008; 146A:881-7
9. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findinngs. *J Endocrinal Invest* 2015; 38(12):1249-63
10. Deal C, Tony M, Hoybye C, Allen D, Tauber M, Christiansen J. Growth Hormone. Research Society Workshop – Summary: Consensus Guidelines for

- Recombinat Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):E1072-E87.
11. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *British Medical Journal* 2014; 99:166-70.
 12. Bexiga V, Tomé T, Neves C, Macedo, I, Carreira H. Diagnóstico neonatal de síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr Port* 2010; 41(1):30-2
 13. Elena G, Bruna C, Benedetta M, Stefania DC, Giuseppe C. Prader-Willi Syndrome: Clinical Aspects. *Jornal of Obesity*, vol. 2012, Article ID 473941, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/473941
 14. Einfeld S, Kavanagh S, Smith A, Evans E, Tonge B, Taffe J. Mortality in Prader-Willi Syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006; 111(3):193-8